

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mirtazapin Orion, 15 mg suus dispergeeruvad tabletid

Mirtazapin Orion, 30 mg suus dispergeeruvad tabletid

Mirtazapin Orion, 45 mg suus dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Mirtazapin Orion 15 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 15 mg mirtasapiini.

Üks Mirtazapin Orion 30 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 30 mg mirtasapiini.

Üks Mirtazapin Orion 45 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 45 mg mirtasapiini.

INN. *Mirtazapinum*.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks Mirtazapin Orion 15 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 3 mg aspartaami (E951).

Üks Mirtazapin Orion 30 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 6 mg aspartaami (E951).

Üks Mirtazapin Orion 45 mg suus dispergeeruv tablett sisaldab 9 mg aspartaami (E951).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett.

15 mg tablett: valge, ümmargune, ühel küljel märgistus "36" ja teisel küljel "A".

30 mg tablett: valge, ümmargune, ühel küljel märgistus "37" ja teisel küljel "A".

45 mg tablett: valge, ümmargune, ühel küljel märgistus "38" ja teisel küljel "A".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.

4.2 Annustamine ja manustamine

Annustamine

Täiskasvanud

Efektiivne ööpäevane annus on tavaliselt vahemikus 15 mg ja 45 mg, algannus on 15 või 30mg. Mirtasapiin hakkab tavaliselt toimet avaldama pärast 1...2-nädalast ravi. Sobiva annusega ravi peaks andma positiivne vastuse 2...4 nädala jooksul. Ebapiisava ravivastuse puhul võib annust suurendada kuni maksimaalse annuseni. Kui ravivastus ei ilmne ka järgneva 2...4 nädala jooksul, tuleb ravi lõpetada.

Eakad

Soovitav annus on sama mis täiskasvanutel. Rahuldava ja ohutu ravivastuse saavutamiseks tuleb eakatel patsientidel annust suurendada tähelepaneliku jälgimise all.

Lapsed

Laste ja alla 18-aastaste patsientide ravis ei tohi mirtasapiini kasutada, kuna kahes lühiajalises kliinilises uuringus (vt lõik 5.1) ei ole efektiivsus tõestatud ja tulenevalt ohutuse probleemidest (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1)

Neerukahjustus

Keskmise raskusega kuni raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <40 ml/min) patsientidel võib mirtasapiini kliirens olla vähenenud. Mirtasapiini määramisel selle grupi patsientidele tuleb seda arvesse võtta (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel võib mirtasapiini kliirens olla vähenenud. Seda tuleb arvesse võtta, kui Mirtazapin Orion'i määratakse selle grupi patsientidele, seda eriti raske maksakahjustuse puhul, kuna raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Mirtasapiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 20...40 tundi ja sellepärast tuleb Mirtazapin Orion'i eelistavalt manustada üks kord ööpäevas. Soovitav on ravimit võtta ühekordse hilisõhtuse annusena enne magamaminekut. Mirtazapin Orion'i ööpäevase annuse võib jagada ka kaheks annuseks (üks kord hommikul ja üks kord hilisõhtul, sealjuures suurem annus tuleks võtta õhtul).

Tablette võetakse suu kaudu. Tablett laguneb kiiresti ja see on soovitatav veega alla neelata.

Depressiooniga patsientide ravi peaks kestma piisavalt pika aja vältel, vähemalt 6 kuud, et tagada neil sümptomite kadumine. Ravi mirtasapiiniga soovitatakse lõpetada järk-järgult, et vältida ärajätunähtude ilmnemist (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Mirtasapiini samaaegne kasutamine koos monoamino oksidaasi (MAO) inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lapsed

Mirtasapiini ei tohi kasutada laste ja alla 18aastaste noorukite ravimisel. Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsidaalset käitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt agressiivsust, vastanduvat käitumist ja viha). Kui kliiniline seisund siiski nõuab ravi alustamist, tuleb patsienti suitsidaalse käitumise sümptomite tekke osas hoolikalt jälgida. Lisaks sellele ei ole küllaldaselt ohutusala teavet ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga. Risk püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmuda esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedada.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esineb suitsiidimõtteid enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või -katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebokontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Antidepressantide ravikuuriga peab kaasnema patsientide, eriti kõrge riskiga patsientide tähelepanelik järelevalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb

teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise sümptomi halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda selliste sümptomite ilmnemisel otsekohe arsti poole.

Suitsiidiohu tõttu peaks, eriti ravi algusfaasis, patsiendile andma kätte ainult piiratud arvu Mirtazapin Orion suus dispergeeruvaid tablette.

Luuüdi supressioon

Mirtasapiinravi jooksul on täheldatud luuüdi supressiooni, mis ilmneb tavaliselt granulo-tsütoopenia või agranulo-tsütoosina. Harva on täheldatud pöörduvat agranulo-tsütoosi mirtasapiiniga tehtud kliiniliste uuringute käigus. Mirtasapiini turuletulekujärgsed teated agranulo-tsütoosi ilmnemisest on väga harvad, sealjuures on enamasti seisundid olnud pöörduvad, kuid mõnel puhul lõppenud surmaga. Surmaga lõppenud juhtumid olid enamasti seotud üle 65-aastaste patsientidega. Arst peab olema tähelepanelik selliste sümptomite tekkimise suhtes nagu palavik, kurguvalu, stomatiit või muud infektsiooninähud; selliste sümptomite ilmnemisel tuleb ravi lõpetada ja teha vereanalüüs.

Ikterus

Ikteruse ilmnemisel tuleb ravi lõpetada.

Jälgimist nõudvad seisundid

Ravimi ettevaatlik annustamine ning patsiendi regulaarne ja hoolikas jälgimine on vajalik patsientide puhul, kellel on:

- epilepsia ja orgaaniline ajusündroom: kuigi kliinilise kogemuse järgi esineb epilepsiahoogusid mirtasapiiniga, kui ka teiste antidepressantidega, ravitud patsientidel harva, tuleks mirtasapiinravi alustada ettevaatlikult nendel patsientidel, kellel on anamneesis krambid. Kõikidel patsientidel, kellel ilmnevad krambid või kellel krampide esinemissagedus suureneb, tuleb ravi lõpetada.;
- maksakahjustus: pärast ühekordset 15 mg suukaudset mirtasapiini annust oli kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel mirtasapiini kliirens ligikaudu 35% väiksem võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Keskmine mirtasapiini plasmakontsentratsioon oli suurenenud ligikaudu 55%;
- neerukahjustus: pärast ühekordset 15 mg suukaudset mirtasapiini annust oli keskmise raskusega (kreatiiniini kliirens <40 ml/min) ja raske (kreatiiniini kliirens \leq 10 ml/min) neerukahjustusega patsientide mirtasapiini kliirens vähenenud vastavalt ligikaudu 30% ja 50% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Mirtasapiini keskmine plasmakontsentratsioon oli suurenenud vastavalt ligikaudu 55% ja 115%. Kerge neerukahjustusega (kreatiiniini kliirens <80 ml/min) patsientidel kontrollgrupiga võrreldes olulist erinevust ei leitud;
- südamehaigused, nagu juhtehäired, stenokardia ja hiljutine müokardiinfarkt, mille puhul tuleb tarvitusele võtta tavalised ettevaatusabinõud ja kaasuvaid ravimeid manustada ettevaatusega;
- madal vererõhk;
- suhkurtõbi: suhkurtõvega patsientidel võivad antidepressandid mõjutada glükeemilist kontrolli. Võimalik, et insuliini ja/või suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite annust tuleb kohandada; soovitatav on hoolikas jälgimine.

Nagu teistegi antidepressantide puhul, tuleb arvesse võtta järgmisi asjaolusid:

- Antidepressantide manustamisel võivad skisofreenia või teiste psühhootiliste häiretega patsientidel psühhootilised nähud süveneda, paranoilised mõtted võivad intensiivistuda.
- Kui ravitakse bipolaarse häire depressiivset faasi, võib see üle minna maniakaalseks faasiks. Mania/hüpomania anamneesiga patsiente peab hoolikalt jälgima. Juhul, kui patsient läheb maniakaalsesse faasi, tuleb mirtasapiinravi katkestada.
- Kuigi mirtasapiin ei tekita sõltuvust, näitavad turuletulekujärgsed andmed, et pärast ravimi pikaajalist kasutamist võib ravi järsk katkestamine põhjustada ärajätunähtude esinemist. Enamus ärajätunähtudest on kerged ja taanduvad iseenesest. Erinevate ärajätunähtude hulgas on kõige sagedamini teatatud peeringlusest, agitatsioonist, ärevusest, peavalust ja iiveldusest. Kuigi neist sümptomitest on teatatud kui ärajätunähtudest, peab silmas pidama, et need sümptomid võivad olla seotud ka muu olemasoleva haigusega. Nagu lõigus 4.2 on soovitatud, tuleb mirtasapiinravi lõpetada järk-järgult.

- Ettevaatust peab rakendama ka patsientide puhul, kellel on urineerimishäired, nagu prostata hüpertroofia ja patsiendid, kellel esineb äge suletudnurga glaukoom ning silma siserõhu tõus (kuigi mirtasapiiniga kaasnevate probleemide tõenäosus on vähese antikolinergilise toime tõttu väga väike).
- Akatiisia/psühhomotoorne rahutus: antidepressantide kasutamist on seostatud akatiisia tekkega, mida iseloomustab subjektiivselt ebamugav või häiriv rahutus ning liikumisvajadus, millega sageli kaasneb võimetus paigal istuda või seista. Selliseid nähte võib kõige tõenäolisemalt esineda ravi esimesel paaril nädalal. Kui patsientidel on tekkinud sellised sümptomid, võib annuse suurendamine olla kahjulik.

Hüponatreemia

Hüponatreemia esinemisest, mis on tõenäoliselt põhjustatud antidiureetilise hormooni liignõrjustusest (SIADH), on mirtasapiini kasutamisel teatatud väga harva. Erilist tähelepanu tuleb rakendada riskigrupi patsientide puhul, nagu eakad patsiendid või patsiendid, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad põhjusta hüponatreemiat.

Serotoniinisündroom

Koostoime serotonergiliste toimeainetega: kui selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI-d) kasutatakse koos teiste serotonergiliste toimeainetega (vt lõik 4.5), võib ilmuda serotoniinisündroom. Serotoniinisündroomi sümptomiteks võivad olla hüpertermia, rigiidsus, müokloonus, autonoomse närvisüsteemi ebastabiilsus koos võimaliku elutähtsate näitajate kiire muutumisega, vaimse seisundi muutused, sh segasus, ärritatus, äärmuslik agiteeritus, mis võivad progresseeruda deliiriumi ja koomani. Nimetatud toimeainete kombineerimisel mirtasapiiniga on vajalik ettevaatus ja hoolikam kliiniline järelvalve. Nimetatud sümptomite esinemisel tuleb mirtasapiinravi lõpetada ja alustada toetava sümptomaatilise raviga. Turuletulekujärgsed andmed näitavad, et kui patsiente ravitakse ainult mirtasapiiniga, esineb serotoniinisündroomi väga harva (vt lõik 4.8).

Eakad patsiendid

Eakad patsiendid on sageli tundlikumad, eriti antidepressantide kõrvaltoimete suhtes. Mirtasapiini kliiniliste uuringute käigus ei ole täheldatud eakate patsientide puhul suuremat kõrvaltoimete esinemissagedust kui teistes vanusegruppides.

Aspartaam

Mirtazapin Orion sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikaks. See võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

- Mirtasapiini ei tohi manustada koos MAO inhibiitoritega ega kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist MAO inhibiitoritega. Vastupidisel juhul peab mirtasapiinravi saavate patsientide puhul mööduma ligikaudu kaks nädalat, enne kui neile võib rakendada ravi MAO inhibiitoritega (vt lõik 4.3). Peale selle, nagu ka SSRI-de puhul, võib samaaegne kasutamine teiste serotonergiliste toimeainetega (L-trüptofaan, triptaanid, tramadool, linesoliid, SSRI-d, venlafaksiin, liitium ja naistepuna -*Hypericum perforatum*- sisaldavad preparaadid) põhjustada serotoniiniga seotud nähtude ilmnemise (serotoniinisündroom: vt lõik 4.4). Nende toimeainete kombineerimisel mirtasapiiniga tuleb rakendada ettevaatust ja hoolikat kliinilist jälgimist.
- Mirtasapiin võib suurendada bensodiasepiini ja teiste rahustite sedatiivset toimet (eriti enamus antipsühhootikumide, antihistamiin H₁ antagonistid, opioidid). Nende ravimite ordineerimisel koos mirtasapiiniga tuleb olla ettevaatlik.
- Mirtasapiin võib suurendada alkoholi kesknärvisüsteemi pärssivat toimet. Seetõttu tuleb soovitada patsientidel ravi ajal mirtasapiiniga alkohoolseid jooke mitte tarbida.
- Annuses 30 mg ööpäevas põhjustas mirtasapiin väikese, kuid statistiliselt olulise tõusu rahvusvaheliselt normaliseeritud standardis (INR) haigetel, keda raviti varfariiniga. Kuna

mirtasapiini suuremate annuste korral ei saa välistada veelgi tugevamat mõju, on soovitatav jälgida patsiendi INR taset mirtasapiini ja varfariini samaaegse ravi korral.

Farmakokineetilised koostoimed

- CYP3A4 indutseerijad karbamasepiin ja fenütoiin suurendavad mirtasapiini kliirensit peaaegu kahekordselt, mille tagajärjeks on mirtasapiini kontsentratsiooni vastavalt 60%-line ja 45%-line vähenemine vereplasmas. Kui lisaks mirtasapiinravile manustada karbamasepiini või mõnda teist maksa metabolismi indutseerijat (nt rifampitsiin), võib olla vajalik mirtasapiini annuse suurendamine. Kui ravi nende ravimitega lõpetatakse, võib olla vajalik mirtasapiini annust vähendada.
- Koosmanustamine CYP3A4 tugeva inhibiitori ketokonasooliga on suurendanud mirtasapiini maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas ja kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) vastavalt ligikaudu 40% ja 50%.
- Kombinatsioonis tsimetidiiniga (CYP1A2, CYP2D6 ja CYP3A4 nõrk inhibiitor) võib mirtasapiini keskmine kontsentratsioon vereplasmas suureneeda rohkem kui 50% võrra. CYP3A4 tugevate inhibiitorite, HIV proteaasi inhibiitorite, asooli rühma seenevastaste ravimite, erütromütsiini, tsimetidiini või nefasodooni koosmanustamisel mirtasapiiniga tuleb olla ettevaatlik ja vajadusel selle annust vähendada.
- Ravimite koostoimete uuringud ei ole näidanud olulist farmakokineetilist toimet kui samaaegselt mirtasapiiniga manustati paroksetiini, amitriptülliini, risperidooni või liitiumi.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piiratud andmed mirtasapiini kasutamise kohta rasedate naiste ravis ei ole näidanud kaasasündinud väärarengute suurenenud riski. Loomkatsetes ei ole ilmnenud mingeid kliinilise tähtsusega teratogeenseid toimeid, kuid täheldatud on arenguhäireid põhjustavat toksilisust (vt lõik 5.3). Rasedatele patsientidele mirtasapiini ordineerimisel tuleb olla ettevaatlik. Juhul kui mirtasapiini manustatakse sünnituseni või vahetult enne sünnitust, on soovitatav vastsündinut postnataalselt hoolikalt jälgida, et tuvastada võimalikke ärajätunähte.

Epidemioloogilised andmed on näidanud, et SSRI-de kasutamine raseduse ajal, eriti raseduse hilises järgus, võib suurendada püsiva pulmonaalse hüpertensiooni riski vastsündinul (PPHN). Kuigi uuringutes ei ilmne seost PPHN-i ja mirtasapiin-ravi vahel, ei saa seda potentsiaalset riski välistada, võttes arvesse sarnast toimemehhanismi (serotoniini kontsentratsiooni suurenemine).

Imetamine

Loomkatsed ja piiratud andmed inimeste kohta on näidanud, et mirtasapiin eritub rinnapiima vaid väga väikestes kogustes. Otsuse tegemisel, kas jätkata/katkestada imetamine või kas jätkata/katkestada mirtasapiiniravi, tuleb kaaluda, kas imik saab rohkem kasu rinnapiimast või naine mirtasapiiniravist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mirtasapiinil on vähene või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Mirtasapiin võib halvendada keskendumisvõimet ja erksust (eriti ravi algfaasis). Ravimi mõju all peaksid patsiendid alati vältima potentsiaalselt ohtlikke, tähelepanu- ja head keskendumisvõimet nõudvaid tegevusi, nt mootorsõidukijuhtimine või masinatega töötamine.

4.8 Kõrvaltoimed

Depressiivsetel patsientidel esineb mitmeid haiguse endaga kaasnevaid sümptomeid. Seetõttu võib mõnikord olla raske kindlaks teha, millised sümptomid on põhjustatud haigusest endast ning millised on seotud mirtasapiiniraviga.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis on ilmnunud enam kui 5%-l randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringutes osalenud mirtasapiinravi saanud patsientidel (vt allpool), on unisus, sedatsioon, suukuivus, kehakaalu tõus, suurenenud söögiisu, pearinglus ja väsimus.

Kõiki patsiente (sh muud näidustused peale depressiooni), kes on osalenud randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringutes, on hinnatud mirtasapiini kõrvaltoimete suhtes. Metaanalüüs hõlmas 20 uuringut, kus planeeritud ravikuur kestis kuni 12 nädalat ja milles osales 1501 patsienti (134 patsiendiaastat), kes said kuni 60 mg mirtasapiini ja 850 patsienti (79 patsiendiaastat), kes said platseebot. Platseeboga võrreldavuse huvides jäeti nende uuringute laiendatud faasid kõrvale.

Tabel 1 toob välja kategoriseeritud kõrvaltoimete juhtumid, mille esinemissagedus oli kliinilistes uuringutes mirtasapiiniga ravimisel statistiliselt oluliselt suurem võrreldes platseeboga ja millele on lisatud spontaansetest teatistest kõrvaltoimed. Spontaansetest teatistest saadud kõrvaltoimete esinemissagedus lähtub nende juhtude esinemissagedusest kliinilistes uuringutes. Spontaansetest teatistest saadud kõrvaltoimete esinemissagedus, mille puhul mirtasapiini randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringutes juhtusid ei esinenud, on klassifitseeritud kui „teadmata“.

Tabel 1. Mirtasapiini kõrvaltoimed

Organsüsteem	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni <1/10)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni <1/100)	Harv ($\geq 1/10000$ kuni <1/1000)	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired					Luuüdi supressioon (granulotsütopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, trombotsütopeenia), eosinofilia
Endokriin-süsteemi häired					Antidiureetilise hormooni liignõristus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu suurenemine ¹ , kehakaalu tõus ¹				Hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Ebanormaalsed unenäod, segasus, ärevus ^{2,5} , unetus ^{3,5}	Luupainajad ² , mania, agiteeritus ² , hallutsinatsioonid, psühhomotoorne rahutus (sh akatiisia, hüperkineesia)	Agressiivsus	Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine ⁶
Närvisüsteemi häired	Unisus ^{1,4} , sedatsioon ^{1,4} , peavalu ²	Letargia ¹ , pearinglus, treemor	Paresteesia ² , rahutud jalad, sünkoop	Müokloonus	Krambid (insuldid), serotoniinisündroom, oraalne paresteesia, düsartria
Vaskulaarsed häired		Ortostaatiline hüpotensioon	Hüpotensioon ²		
Seedetrakti häired	Suukuivus	Iiveldus ³ , kõhulahtisus ² , oksendamine ²	Oraalne hüpoesteesia	Pankreatiit	Suu turse, süljeerituse suurenemine
Maksa ja sapiteede häired				Seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Eksanteem ²			Stevensi-Johnsoni sündroom, bulloosne dermatiit, multiformne erüteem,

					toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia, müalgia, seljavalu ¹			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Perifeersed tursed ¹ , väsimus			Somnambulism

¹⁾ Kliinilistes uuringutes oli nende nähtude esinemissagedus statistiliselt oluliselt sagedasem mirtasapiiniga ravimisel võrreldes platseeboga.

²⁾ Kliinilistes uuringutes esines neid nähtusid sagedamini platseeboga ravimisel kui mirtasapiiniga ravimisel, kuid nende esinemissagedus ei olnud statistiliselt oluliselt suurem.

³⁾ Kliinilistes uuringutes esines neid nähtusid statistiliselt oluliselt sagedamini platseeboga ravimisel kui mirtasapiiniga ravimisel.

⁴⁾ NB! Annuse vähendamine ei põhjusta reeglina väiksemat unisust/sedatsiooni, kuid võib halvendada antidepressiivset toimet.

⁵⁾ Üldiselt võib antidepressantidega ravimisel tekkida või süveneda ärevus ja unetus (mis võivad olla depressiooni sümptomid). Mirtasapiinravi korral on teatatud ärevuse ja unetuse tekkimisest või süvenemisest.

⁶⁾ Mirtasapiinravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).

Kliiniliste uuringute laboratoorsetes hinnangutes on täheldatud transaminaaside ja gammaglutamültransferaasi mööduvat tõusu (kuigi sellega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole statistiliselt oluliselt suurem mirtasapiiniga ravimisel võrreldes platseeboga).

Lapsed:

Kliinilistes uuringutes lastega täheldati järgmisi kõrvaltoimeid sageli: kehakaalu tõus, urtikaaria ja hüpertriglütserideemia (vt ka lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Olemasolevad kogemused ainult mirtasapiini üleannustamisest näitavad, et sümptomid on üldjuhul kerged. On täheldatud kesknärvisüsteemi pärssimist koos desorientatsiooni ja pikaajalise sedatsiooniga, millega on kaasnenum tahhükardia ja kerge hüper- või hüpotensioon. Siiski on olemas võimalus tõsisemate tagajärgede tekkeks (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) annuste puhul, mis on terapeutilisest annusest oluliselt suuremad, eriti kui üleannustatakse mitmeid ravimeid korraga.

Üleannustamise puhul tuleb rakendada sobivat sümptomaatilist ja elutähtsaid funktsioone toetavat ravi. Vajalikuks võib osutada ravi aktiivsõega ja maoloputus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised antidepressandid
ATC-kood: NO6AX11

Mirtasapiin on tsentraalse toimega presünaptiline alfa-2-antagonist, mis suurendab tsentraalset noradrenergilist ja serotonergilist neurotransmissiooni. Serotonergiline neurotransmissioon paraneb 5-

HT₁ retseptorite kaudu, kuna mirtasapiin blokeerib 5-HT₂ ja 5-HT₃ retseptoreid. Arvatavasti tugevdavad mõlemad mirtasapiini enantiomeerid antidepressiivset efekti: S(+) enantiomeer blokeerib alfa-2- ja 5-HT₂ retseptoreid ja R(-) enantiomeer blokeerib 5-HT₃ retseptoreid.

Mirtasapiini sedatiivseid omadusi seostatakse tema histamiin H₁-antagonistliku toimega. Mirtasapiinil praktiliselt puudub antikolinergiline toime ning terapeutilistes annustes ei ole tal kardiovaskulaarsüsteemile praktiliselt mingit toimet.

Lapsed:

Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus depressiooniga lastel, vanuses 7...18 aastat (n=259), kasutati paindlikku annust esimesed neli nädalat (15...45 mg mirtasapiini), millele järgnes fikseeritud annus (15, 30 või 45 mg mirtasapiini) järgmised 4 nädalat, ei õnnestunud näidata olulisi erinevusi mirtasapiini ja platseebo vahel esmastes ja kõigis teistes tulemusnäitajates. Olulist kehakaalu tõusu ($\geq 7\%$) täheldati 48,8 % mirtasapiiniga ravitud isikutel võrreldes 5,7 % platseebo grupis. Sageli täheldati ka urtikaariat (11,8% vs 6,8%) ja hüpertriglytserideemiat (2,9% vs 0%).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Mirtazapin Orion'i suukaudset manustamist imendub toimeaine mirtasapiin kiiresti ja hästi (biosaadavus on ligikaudu 50%) ning maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub ligikaudu kahe tunni pärast. Mirtasapiin seondub vereplasma valkudega ligikaudu 85% ulatuses. Eliminatsiooni keskmine poolväärtusaeg on 20...40 tundi; mõnikord on kirjeldatud ka pikemat poolväärtusaega kuni 65 tundi ja noortel meestel lühemat poolväärtusaega. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on piisavalt pikk, et õigustada ühekordse ööpäevase annuse manustamist. Püsiv kontsentratsioon vereplasmas saabub 3...4 päeva jooksul ning seejärel kumulatsiooni enam ei toimu. Soovitatud annuste vahemikus on mirtasapiini farmakokineetika lineaarne. Toit ei mõjuta mirtasapiini farmakokineetikat.

Mirtasapiin metaboliseerub ulatuslikult ning elimineerub uriini ja väljaheitega mõne päeva jooksul. Biotransformatsiooni peamised teed on demetülatsioon ja oksüdatsioon, millele järgneb konjugatsioon. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et tsütokroom P450 ensüümid CYP2D6 ja CYP1A2 võtavad osa mirtasapiini 8-hüdroksü-metaboliidi moodustamisest, kusjuures ensüüm CYP3A4 on seotud N-demetüül- ja N-oksüid-metaboliidi moodustumisega. Demetüül-metaboliit on farmakoloogiliselt aktiivne ning tal on samasugune farmakokineetiline profiil nagu lähteainel.

Mirtasapiini kliirens võib neeru- või maksakahjustuse korral väheneda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, kartsinogeensuse või genotoksilisuse prekliiniliste uuringute andmed ei näita erilist ohtu inimesele.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottide ja küülikutega ei täheldatud mingeid teratogeenseid toimeid. Kahekordse süstemaatilise annuse puhul võrreldes inimeste maksimaalse terapeutilise annusega esines rottidel siirdamisjärgse kaotuse suurenemist, poegade sünnikaalu vähenemist ning poegade ellujäämisprotsendi vähenemist esimese kolme imetamispäeva jooksul.

Mitmed geenmutatsiooni ning kromosoomi- ja DNA kahjustuse testid on näidanud, et mirtasapiin ei ole genotoksiline. Rottidega läbiviidud kantserogeensusuuringutes avastatud kilpnäärme kasvaja ja hiirte kantserogeensusuuringutes avastatud hepatotsellulaarseid kasvajaid peetakse liigispetsiifilisteks mittegenotoksilisteks vastusteks, mis on seotud pikaajalise raviga maksaensüümi indutseerijate suurte annustega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon (Tüüp B)
Mannitool (E 421)
Mikrokristalne tselluloos
Aspartaam (E 951)
Maasika-guaraana lõhna- ja maitseaine
Piparmündi lõhna- ja maitseaine
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/polüamiid/alumiinium/polüester blister.

Pakendis on 30 (5x6) või 90 (15x6) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Mirtazapin Orion, 15 mg: 524706

Mirtazapin Orion, 30 mg: 524506

Mirtazapin Orion, 45 mg: 524606

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 20.10.2006

Müügiloo viimase uuendamise kuupäev: 03.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014